

XP-002170712

AN - 1999-452896 [38]

AP - JP19970358244 19971225

CPY - TORA

DC - B05

FS - CPI

IC - A61K31/165

MC - B10-A18 B14-A01 B14-E08

M2 - [01]

PA - (TORA ) TORAY IND INC

PN - JP11189529 A 19990713 DW199938 A61K31/165 004pp

PR - JP19970358244 19971225

XA - C1999-133045

XIC - A61K-031/165

AB - JP11189529 Use of benzohydroxamic acid derivatives of formula (I) and their salts for prevention and treatment of peptic ulcers caused by H. pylori, is new. A = optionally substituted phenyl; and R1 = H or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl or aryl.

- USE - (I) are administered in a daily dosage of 1-1000 mg/day in single or divided doses for adult patients and are used in oral and parenteral preparations e.g. tablets, granules, capsules, syrups, injections, external preparations and inhalants.

- (Dwg.0/0)

IW - BENZO HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE PREVENT TREAT PEPTIC ULCER CAUSE

IKW - BENZO HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE PREVENT TREAT PEPTIC ULCER CAUSE

NC - 001

OPD - 1997-12-25

ORD - 1999-07-13

PAW - (TORA ) TORAY IND INC

TI - Use of benzo-hydroxamic acid derivatives - for prevention and treatment of peptic ulcers caused by H. pylori

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-189529

(43)公開日 平成11年(1999)7月13日

(51)IntCl<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/165

識別記号

ADZ

ACL

F I

A 6 1 K 31/165

ADZ

ACL

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 4 頁)

(21)出願番号

特願平9-358244

(22)出願日

平成9年(1997)12月25日

(71)出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72)発明者 鈴木 基弘

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内

(72)発明者 山田 尚弘

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内

(72)発明者 渡辺 和夫

千葉県千葉市花見川区旭ヶ丘町3321番にれ  
の木台3番8棟301号

(54)【発明の名称】 抗ヘリコバクター・ピロリ剤

(57)【要約】

【課題】臨床上有用かつ安全な抗ヘリコバクター・ピロリ剤を提供する。

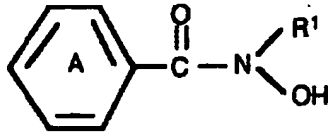
【解決手段】ベンゾヒドロキサム酸誘導体を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【効果】本発明のベンゾヒドロキサム酸誘導体またはその医学的に許容される塩は、ヘリコバクター・ピロリに対して殺菌作用を発現することが明らかとなった。本発明の化合物を用いることにより、消化性潰瘍など、ヘリコバクター属細菌感染に関連する疾患を安全に予防ないしは治療することが可能となる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記的一般式(Ⅰ)で表されるベンゾヒドロキサム酸誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【化1】



(式中、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示す。)

【請求項2】一般式(Ⅰ)において、環Aがフェニル基であり、R<sup>1</sup>が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基である請求項1記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項3】一般式(Ⅰ)において、環Aが置換基を有していてもよいフェニル基であり、R<sup>1</sup>が水素原子である請求項1記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項4】一般式(Ⅰ)において、環Aがフェニル基であり、R<sup>1</sup>が水素原子である請求項1記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)感染に関連する疾患、特に消化性潰瘍の予防ならびに治療を目的とした治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ヘリコバクター・ピロリは、1983年にオーストラリアのMarshallとWarrenにより胃潰瘍患者の胃粘膜より分離されたグラム陰性桿菌(Lancet、1、1273-1275、1983)で、近年、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌あるいはリンパ腫などのヒトの上部消化管疾患における病原因子として注目されている。

【0003】1994年2月に米国で開催された“NIH Consensus Conference”においては、「消化性潰瘍疾患とヘリコバクター・ピロリ感染」に関する統一見解が公表され(NIH Consensus, *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease, JAMA、272、65-69、1994)、「ヘリコバクター・ピロリ感染が確認された消化性潰瘍は、初発・再発を問わず、抗分泌薬に抗菌剤を加えた除菌療法を必要とする」とした勧告が行われた。

【0004】現在のところ、ヘリコバクター・ピロリを

除菌するために、抗生剤を中心とした様々な薬剤の組み合わせが試みられている。欧米では、ビスマス製剤、メトロニダゾールと抗菌剤を併用する三剤併用療法、また、酸分泌抑制剤のプロトンポンプ阻害薬とアモキシシリンを併用する二剤併用療法が主流となっている。また、最近では、プロウノトール、ソファルコンとアモキシシリンを併用する療法も行われているが、これらのいずれの療法においても十分な除菌率は得られていない。加えて、抗生剤の投与によっては、下痢などの副作用が懸念されるばかりでなく、除菌に失敗した場合、耐性菌が出現する危険性も指摘され始めている。

【0005】ベンゾヒドロキサム酸にはヘリコバクター・ピロリなどの微生物あるいは植物由来のウレアーゼ活性を阻害する作用が報告されているが、ベンゾヒドロキサム酸およびその誘導体にヘリコバクター・ピロリに対する直接的な殺菌作用が存在することは全く未知であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上述のNIH勧告より、上部消化管疾患、とくに消化性潰瘍の治療においては、ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を発現し、かつ耐性菌を誘導しない物質を新たな治療薬として開発することが課題としてあげられる。

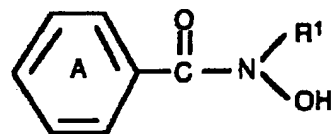
【0007】本発明はこの課題を解決すべく、臨床上有用な抗ヘリコバクター・ピロリ剤を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題について鋭意研究を行ってきた結果、ベンゾヒドロキサム酸誘導体にヘリコバクター・ピロリに対する殺菌作用のあることを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は下記一般式(Ⅰ)

【化2】

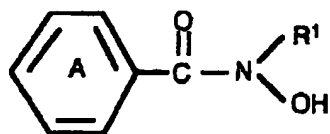


(式中、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示す。)で表されるベンゾヒドロキサム酸誘導体またはその医学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明は下記一般式(Ⅰ)

【化3】



(式中、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示す。)で表されるベンゾヒドロキサム酸誘導体またはその医学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤に関する。

【0011】一般式(I)のベンゾヒドロキサム酸誘導体において、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基であり、好ましくは非置換フェニル基である。フェニル基上の置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1~30の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基等を例示することができる。

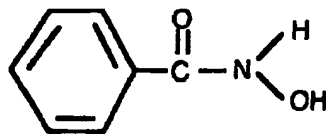
【0012】R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基であり、好ましくは水素原子である。

【0013】R<sup>1</sup>において、アルキル基は炭素数1~30の直鎖状もしくは分岐状のアルキル基であり、たとえば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。アルケニル基は炭素数1~30の直鎖状もしくは分岐状のアルケニル基であり、たとえば、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-メチルアリル基、1または2または3-ブテニル基、1または2または3または4-ペンテニル基、1または2または3または4または5-ヘキセニル基などが挙げられる。アルキニル基は炭素数1~30の直鎖状もしくは分岐状のアルキニル基であり、たとえば、エチニル基、プロパギル基、1-メチルプロパギル基、1-エチルプロパギル基、1または2または3-ブチニル基、1または2または3または4-ペンチニル基、1または2または3または4または5-ヘキシニル基などが挙げられる。置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン(フッ素、塩素、ヨウ素、臭素)などが挙げられる。

【0014】置換基を有していてもよいアリール基は、たとえば、低級アルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、ヒドロキシ、ハロゲン(フッ素、塩素、ヨウ素、臭素)などの置換基を有するあるいは置換基を有しないフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

【0015】式(I)の化合物の中でも、式:

【化4】



で示される化合物が、特に好ましい化合物である。

【0016】本発明にかかわるベンゾヒドロキサム酸誘導体は、一部市販されており、あるいは公知の方法、たとえば、Pauroらの方法(Synthetic Communication, 25(22)3509-3518, 1995)により製造することができる。

【0017】本発明にかかわるベンゾヒドロキサム酸誘導体は、遊離酸以外に、その医学的に許容される塩の形態であってもよい。これらの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、メチルピペリジン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、リジン塩などのアミン塩、アンモニウム塩、あるいは塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

【0018】本発明のベンゾヒドロキサム酸誘導体は、ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を発現することから、ヘリコバクター・ピロリ感染によって引き起こされる消化性潰瘍などの疾患、すなわち胃または小腸粘膜の器質的損傷を伴う疾患、例えば急性および慢性胃炎、表層性胃炎、委縮性胃炎、急性および慢性胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃または小腸のびらん、胃癌、MAL Tリンパ腫などの予防または治療に有用である。

【0019】本発明にかかわるベンゾヒドロキサム酸誘導体は、上記疾患の予防ないしは治療のために、経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、粉末剤などの固形製剤、あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることもできる。また、非経口投与剤として、注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤などとすることもできる。

【0020】本発明にかかわるベンゾヒドロキサム酸誘導体は、薬剤の製剤化において通常使用されている賦形剤、安定化剤などを添加して投与することもできる。このような添加剤としては、例えば、動物油、植物油、パラフィン、アラビアゴム、または澱粉、ラクトース、サッカロース、ブドウ糖、デキストリン、マンニトールなどの糖類、炭酸カルシウム、硫酸カルシウムなどの無機塩類、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムなどの有機酸塩、メチルセルロース、ゼラチン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロースなどの水溶性ポリマー、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールなどのアルコール

ル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤等が用いられる。

【0021】本発明のベンゾヒドロキサム酸誘導体の投与量は、患者の年齢、体重、病態、あるいは投与剤形などによっても異なるが、通常、成人1人あたり1～1000mgを1日1回ないしは数回に分けて投与することができる。

【0022】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細かつ具体的に示す。


【0023】実施例1. ベンゾヒドロキサム酸誘導体のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌活性の測定  
被検菌株として、ヘリコバクター・ピロリのATCC市販株2株(ATCC43504株、ATCC43526株)および臨床分離株25株を用いた。各菌株を7%ウマ脱纖血液を含むブレイン・ハート・インフュージョン寒天培地に植菌し、5%O<sub>2</sub>、10%CO<sub>2</sub>、85%N<sub>2</sub>の微好気下、37℃にて培養した。3～4日間培養後、培地上に形成させた各菌株のコロニーを採取し、それぞれ、マックファーランドNo. 1(菌数がおおよそ3×1

0<sup>8</sup>/ml)の濁度になるように、10%ウシ胎仔血清を含むブレイン・ハート・インフュージョン培地に懸濁したものを被検菌液とした。一方、被検化合物(化合物番号1)をジメチルスルホキシドに溶解し、この溶媒の最終濃度が0.5%となるように、ジメチルスルホキシドで2倍希釈系列の希釈液を調整し、被検薬液とした。この被検薬液100μlを約45℃の7%ウマ脱纖血液を含むブレイン・ハート・インフュージョン寒天培地20mlに混合したのち、放冷固化させたものを被検培地とした。次に、この被検培地に被検菌液約5μlをマイクロプランターを用いて接種し、5%O<sub>2</sub>、10%CO<sub>2</sub>、85%N<sub>2</sub>の微好気下、37℃にて4日間培養した。被検菌株ごとに、肉眼で可視的発育(コロニー形成)を示さない被検化合物の最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。試験に用いた全27菌株中、20%の菌株の発育を阻止する最小濃度をMIC<sub>20</sub>、50%の菌株の発育を阻止する最小濃度をMIC<sub>50</sub>、90%の菌株の発育を阻止する最小濃度をMIC<sub>90</sub>とした。これらの結果を表1に示す。

【0024】

【表1】

【表1】 ベンゾヒドロキサム酸誘導体のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌活性

化合物 番号	A	R <sup>1</sup>	MIC <sub>20</sub> (μM)	MIC <sub>50</sub> (μM)	MIC <sub>90</sub> (μM)
化合物1		-H	55	219	438

以上の結果から、ベンゾヒドロキサム酸誘導体がヘリコバクター・ピロリに対して抗菌活性を有することが確認された。

【0025】

【発明の効果】本発明のベンゾヒドロキサム酸誘導体ま

たはその医学的に許容される塩は、ヘリコバクター・ピロリに対して殺菌作用を発現することが明らかとなった。本発明の化合物を用いることにより、消化性潰瘍など、ヘリコバクター属細菌感染に関連する疾患を安全に予防ないしは治療することが可能となる。